N° 378.

ÉTUDE

DE LA BILE

AU POINT DE VUE CHIMIQUE

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

LE MARS 1886

PAR

JACOB LÉVY VALENSI

Né à Alger

Préparateur de chimie

Lauréat 3me année (Prix travaux pratiques)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

SERRE ET RICOME, SUCCESSEURS

1886

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J.E. DIACON (I. P. ✿), DIRECTEUR *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✲ ✠✠ (I. P.) *Histoire naturelle des médicaments.* / *Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P. ✿)..... *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠..... *Pharmacie.*

A. IMBERT..... *Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours..... *Minéralogie.*

COURCHET, chargé du cours... *Matière médicale.*

GAY, chargé du cours..... *Pharmacie chimique.*

B. CAUVY (I. P. ✿), professeur honoraire

AGRÉGÉS

MM. Th. MALOSSE ✠

G. MASSOL.

L. COURCHET.

F. GAY.

Secrétaire : F.-J. BLAISE.

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553210_0059

A MA SŒUR BIEN-AIMÉE

J. LÉVY VALENSI.

A la Mémoire de mon très regretté Frère

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

J. LÉVY VALENSI

A Monsieur Félix JEANJEAN

Professeur de chimie analytique et de toxicologie

A Monsieur Léon SOUBEIRAN

Professeur de pharmacologie

A MES MAITRES

J. LÉVY VALENSI

INTRODUCTION

En entreprenant l'étude chimique de la bile, nous n'avions pas la prétention de tracer l'histoire complète et détaillée de tous les éléments biliaires, ainsi que leurs nombreux produits de décomposition. Notre but a été plus modeste : nous aidant des principaux renseignements fournis par les travaux de certains auteurs, nous nous proposons, en effet, de décrire les principes biliaires importants et indispensables pour l'intelligence de notre sujet. Nous avons cru devoir insister sur la recherche des acides et des pigments de la bile et recommander spécialement les procédés que nous avons suivis nous-mêmes dans les recherches urologiques, à l'école pratique de l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier, sous la direction de nos savants professeurs, MM. Diacon et Jeanjean.

Nous saisissons avec empressement l'occasion qui se présente pour témoigner publiquement toute notre reconnaissance à nos excellents Maîtres dont l'extrême bienveillance, à notre égard, ne s'est pas démentie un seul instant.

Nous devons également des remerciements à M. le Professeur Soubeiran, qui nous a lui-même inspiré le sujet du travail que nous soumettons aujourd'hui à la bienveillante

appréciation de nos Juges. Heureux, s'ils nous accordent leur indulgence.

Notre étude comprendra six chapitres :

1° Généralités sur la bile ;

2° Composition de la bile chez l'homme et chez les animaux ;

3° De la recherche et de l'analyse de la bile ;

4° Étude des acides biliaires ;

5° Étude des matières colorantes biliaires.

6° Pharmacologie.

ÉTUDE DE LA BILE

AU POINT DE VUE CHIMIQUE

CHAPITRE I.

Généralités sur la bile.

HISTORIQUE.

Si le rôle physiologique de la bile, produit de la sécrétion du foie, a été pendant longtemps ignoré en médecine, sa nature intime n'a également été entrevue que fort tard, en chimie. Il nous faut arriver, en effet, à la fin du siècle dernier, pour constater les premières tentatives d'analyse qui ont été faites sur ce liquide important de l'économie. Cadet, qui le considérait comme un véritable savon, en donna en 1767 une composition chimique complètement inexacte. Thenard (1807) y signala la matière colorante jaune, le picromel et la résine biliaire. Clarion, Orfila, Braconnot et Lecanu en étudièrent plus tard le principe colorant vert. Gmelin et Tiedmann (1825) découvrirent dans la bile un principe complexe et mal défini, qu'ils supposaient être un sel résultant de

la combinaison de la soude avec l'acide cholique ou glycocholique de Lehmann. Gmelin trouva en outre la taurine vers la même époque. D'après Demarçay (1838), la partie essentielle de la bile était constituée par un autre sel, le choléate ou taurocholate de soude, dont l'acide choléique était désigné par Liébig sous le nom d'acide bilique. Tehyer et Schlosser admettaient l'existence d'un bilate de soude.

En 1841, Berzelius découvrit dans la bile la bilifulvine de Virchow et un grand nombre d'acides tels que l'acide fellique ou fellinique, l'acide cholanique, l'acide cholonifellique, l'acide bilifellique, etc., étudiés plus tard par Mulder. Il découvrit aussi la dyslysine et enfin une matière colorante biliaire, qu'il appela d'abord la biliverdine, puis la cholépyrrhine. La matière essentielle de la bile était, selon ce chimiste, constituée par la biline.

De nouveaux acides devaient encore augmenter le nombre de ces découvertes : c'est ainsi que l'acide lithofellique fut retiré par Gœbel de certains bézoards orientaux. L'acide hyocholinique ou hyocholique et l'acide hyotaurocholique furent signalés en 1847, dans la bile de porc, par Gundelach et Strecker. La bile d'oie fournissait plus tard à Heintz et Wislicenus, les acides chénocholique et chénotaurocholique.

L'obscurité régnait encore jusqu'en 1849, sur la composition exacte de la bile, lorsque à cette époque Strecker vint démontrer que la majeure partie de la bile de bœuf et celle de l'homme, était formée principalement par deux sels de soude, dont l'acide cholique ou glycocholique de Lehmann était exempt de soufre, tandis que l'acide choléique ou taurocholique du second était sulfuré. L'opinion de Strecker prévalut dans la science, et après lui de nombreux chimistes pénétrèrent plus profondément dans l'étude chimique de la bile. Il nous serait trop long de les énumérer tous; nous rappellerons seulement les travaux de Frerichs, Schlossber-

ger, Hoppe-Seyler, Ritter, etc., etc. Nous citerons également Thudichum, Stœdeler, Jaffé, Maly et tout récemment Cazeneuve qui étudièrent spécialement les différents pigments de la bile et en firent connaître les relations.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

La bile est un liquide jaune verdâtre, offrant souvent une nuance plus ou moins sombre et brunâtre. Recueillie durant la vie humaine, dans le cas d'une fistule biliaire, par exemple, sa couleur est d'un jaune d'or magnifique; mais dès qu'elle a séjourné quelque temps dans ses réservoirs naturels, après la mort, elle devient de plus en plus foncée, et même quelquefois complètement noire. M. Ritter a signalé quelques cas de bile incolore, que l'on avait d'abord pris pour du mucus, et qu'il a rencontrée dans un certain nombre de vésicules biliaires, prises dans des conditions pathologiques spéciales.

La bile hépatique est claire et limpide; elle devient filante et visqueuse dans la vésicule où elle se charge d'une certaine quantité de mucus.

Elle possède la propriété de mousser dès qu'on vient à l'agiter.

L'odeur de la bile est aromatique, pouvant acquérir un parfum légèrement musqué par l'action d'une douce chaleur.

La saveur est amère, nauséeuse, avec un arrière-goût douceâtre.

La densité varie chez l'homme de 1,0105 à 1,032.

La bile récente a une réaction neutre, quelquefois un peu alcaline. Par suite de sa décomposition, elle devient franchement alcaline, et lorsqu'elle entre en putréfaction, elle finit par s'acidifier.

L'examen microscopique ne décèle, dans la bile fraîche, aucun élément morphologique; on y trouve toutefois, et assez fréquemment, quelques cylindres épithéliaux détachés de la vésicule et des grands canaux biliaires. Dans la bile décomposée, au contraire, on découvre facilement des débris cellulaires en assez grande quantité, des cellules pourvues de cils vibratils, des gouttelettes huileuses réfractant la lumière, et souvent des vibrions. Plus tard apparaissent des productions végétales, des dépôts de matières colorantes plus ou moins modifiées, et enfin des cristaux de phosphate de chaux et de phosphate ammoniaco-magnésien. On a trouvé aussi, mais rarement, dans les dépôts biliaires, des cristaux de cholestérine, ainsi que les aiguilles rouges de bilifulvine signalées par Virchow.

Les sédiments de la bile augmentent dans les maladies du cœur et de l'abdomen, toutes les fois qu'il y a ralentissement dans la circulation. Ils diminuent dans les maladies inflammatoires, dans l'hydropisie, le typhus et le diabète.

La bile a été soumise à l'étude spectroscopique par un certain nombre de chimistes, dont quelques-uns ont appliqué leurs résultats à des procédés très élégants, permettant de découvrir sa présence dans les liquides qui la contiennent.

La bile de bœuf donne une bande d'absorption très nette, située entre D et E. Au bout de quelques minutes, cette bande se modifie, et est alors remplacée par quatre autres: la première, entre B et C; la deuxième, entre C et D; la troisième et la quatrième, entre D et E. A ce moment, la bile paraît verte par transmission, rouge par réflexion.

Lawton Moss a trouvé une raie spectrale qu'il attribua à un acide libre, encore mal étudié. Cet acide est soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

Si l'on traite une urine bilieuse par l'acide acétique, puis par l'éther, on constate, au spectroscope, trois bandes d'ab-

sorption : deux dans le vert, entre D et E et la troisième dans le bleu, entre *b* et F ; cette dernière bande est très caractéristique. Le spectre, toutefois, peut se présenter différemment et n'offrir qu'une seule bande dans le bleu, comme la dernière ; le résultat n'est pas alors concluant, car il a été observé aussi avec les urines normales.

Ce procédé est dû à M. Diacon, professeur à l'École de pharmacie de Montpellier, qui s'est beaucoup occupé de spectroscopie.

Des recherches dialytiques avaient été également effectuées sur la bile. D'après Antisell, le coefficient de diffusibilité, le plus élevé, appartiendrait à la matière colorante biliaire.

Ajoutons enfin, pour compléter les caractères physiques de la bile, qu'elle possède un pouvoir tinctorial considérable.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

La bile, traitée par l'alcool ou l'acide acétique, donne un précipité de mucine, coloré légèrement par les pigments biliaires entraînés.

Soumise à l'action des acides concentrés, la bile donne un précipité floconneux d'acide glycocholique, soluble dans un excès d'acide sulfurique concentré.

L'acide sulfurique ajouté lentement et à une douce température, peut donner de fines aiguilles d'acide stéarique et palmitique. Si l'on traite la bile par l'acide sulfurique concentré, on obtient un liquide qui, d'après Pflüguer, serait fluorescent, rouge foncé à la lumière transmise, vert à la lumière réfléchie.

L'acide chlorhydrique bouillant décompose la bile en donnant de la taurine, de l'ammoniaque et de l'acide choloïdique,

lequel peut se transformer en un corps nouveau appelé dyslysine.

Lorsqu'on ajoute à de la bile, préalablement additionnée d'éther, de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique, on remarque, au bout d'un certain temps, que la couche éthérée se colore en jaune, puis en brun pourpre et enfin en violet. A la partie inférieure, il se forme des cristaux d'acide *glycocholique.* (Hüfner.)

L'acétate de plomb donne un précipité complexe, renfermant surtout du glycocholate de plomb. Si l'on filtre et que l'on additionne le liquide filtré de sous-acétate de plomb, il se précipite surtout du taurocholate de plomb.

Le sulfate de soude précipite, dans la bile de porc, l'acide *hyoglycocholique* à l'état d'hyoglycocholate alcalin.

Platner a pu obtenir de la bile cristallisée, en évaporant à siccité de la bile de bœuf, reprenant le résidu sec par de l'alcool absolu, et enfin additionnant la liqueur filtrée verte d'une certaine quantité d'éther ajouté peu à peu, et avec précaution. Il se forme, au bout de quelques jours, de magnifiques aiguilles brillantes constituées par un mélange de glycocholate et de taurocholate de soude. Cette cristallisation ne peut être obtenue avec la bile humaine.

Le chloroforme ajouté à la bile de l'homme et des carnivores, lui enlève la bilirubine et un peu de cholestérine.

Disons, pour terminer, que la bile précipite les peptones, l'albumine, la gélatine et les alcaloïdes ; qu'elle transforme l'amidon en sucre, d'après Wittich, et le sucre de canne ainsi que la glucose en lactose (Nasse); enfin, qu'elle possède la propriété de dissoudre les globules sanguins et d'émulsionner les corps gras.

Nous signalerons aussi les expériences de Stolnikoff (*Zeit. f. phys. chem.* 1878), lequel a démontré que la bile agit comme antiseptique en retardant la fermentation dans l'organisme.

CHAPITRE II.

De la composition de la bile chez l'homme et chez les animaux.

En jetant un coup-d'œil rétrospectif sur l'historique par lequel nous avons commencé cette étude, on verra que la composition chimique de la bile a été l'objet de nombreuses recherches dont les résultats sont reconnus aujourd'hui pour de pures hypothèses, grâce aux travaux remarquables de Demarçay et de Strecker. Les analyses qui avaient été entreprises avant ces deux chimistes par Cadet, Thenard, Berzelius, Chevreul, Tiedmann, Gmelin, etc., ne parvinrent pas, en effet, à donner une idée exacte de la constitution réelle de la bile.

Les principes constitutifs de la bile sont :

Des acides biliaires (acide glycocholique, acide taurocholique, etc.).

Des matières colorantes biliaires (bilirubine, biliverdine, etc).

Des corps gras.

Des savons.

De la cholestérine.

De la choline.

Des sels minéraux (chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate de chaux et de magnésie, etc.).

On y a trouvé aussi un peu d'urée et des traces de fer, de manganèse, de silice et de cuivre.

La présence de la glucose y fut également signalée par Fre-

richs et Stockwis. Claude Bernard la considère comme un produit de diffusion du foie *post mortem*.

O. Jacobsen prétend avoir rencontré quelques traces d'albumine et de leucine.

Les gaz que l'on trouve dans la bile sont: l'oxygène, l'azote, mais surtout l'acide carbonique (Pflüguer, Bogoljubow et Noël).

A l'état pathologique, la bile peut contenir quelques produits anormaux tels que l'albumine, le sang, le pus, la leucine, la tyrosine et l'acide lactique observé dans le typhus.

Enfin, des expériences intéressantes faites par Orfila, Claude Bernard et Diakonow, il résulte que certains médicaments tels que l'iodure de potassium, le cyanure jaune, les sels d'arsenic et d'antimoine, de zinc et de cuivre peuvent également apparaître dans la bile humaine.

On a très peu analysé la bile de l'homme. O. Jacobsen, opérant sur une bile hépatique, a conclu qu'elle était complètement dépourvue de soufre et par suite de taurocholates; dans des analyses ultérieures il en trouva cependant, mais en proportions variables. La présence des taurocholates fut d'ailleurs confirmée par les recherches de Trifanowski, Socoloff, Bischoff, Lossen et Gorup-Besanez.

La bile cystique a été analysée par d'autres savants. Nous en donnons ci-après la composition chimique, d'après Frerichs et Gorup-Besanez.

ANALYSE DE LA BILE HUMAINE

PRINCIPES CONSTITUTIFS contenus dans 1000 parties	FRERICHS		GORUP-BESANEZ			
	Homme de 18 ans mort par suite de chute	Homme de 22 ans mort par suite de blessures	Homme de 49 ans Exécution capitale	Homme de 68 ans mort par suite de chute	Garçon de 12 ans mort par suite de blessures	Femme de 29 ans Exécution capitale
	I	II	III	IV	V.	VI
Eau	860.0	859 2	822 7	908.7	828 1	898.1
Principes solides	140.0	140 8	177.3	91 3	171 9	101.9
Sels biliaires alcalins	72.2	91 4	107 9	73.7	148 0	56.5
Matières grasses	3.2	9.2	47.3			30 9
Cholestérine	8.6	2 6		»	»	
Mucus et matières colorantes	26.6	29.8	22.1	17.6	23.9	14.5
Sels fixes	6 5	7.7	10 8	»	»	6.3

D'après Lehmann, la bile contiendrait 14 p. 100 de matières solides et 90 p. 100 de substances organiques.

Des résultats un peu différents furent également publiés par d'autres auteurs, tels que Hoppe-Seyler, Robin, etc....

De toutes ces analyses, il résulte que la composition de la bile humaine n'est pas constante ; Gorup-Besanez n'admettait même pas l'existence de l'acide glycocholique, n'ayant jamais pu trouver trace de glycocolle dans les produits de la décomposition de la bile. Son opinion a été réfutée par Kühne et Halwach, qui attribuent précisément, à la présence de cet acide, la formation de l'acide hippurique que l'on trouve dans l'urine.

La bile des animaux a été beaucoup mieux étudiée que celle de l'homme.

Hoppe-Seyler l'étudia chez le chien, et en conclut qu'elle renfermait surtout du taurocholate de soude.

La bile de bœuf contient du glycocholate et du taurocholate de soude, une petite quantité de glycocholate de potasse et de magnésie, des glycérides à acides volatils, de l'acide acétique et propionique. (Dogiel.)

La bile de porc renferme de l'*hyoglycocholate* de soude et un peu de taurocholate. Popp y a trouvé de l'urée.

La bile d'oie contient du *chénotaurocholate* de soude.

La bile des poissons renferme des taurocholates alcalins. D'après Strecker, le taurocholate de potasse prédomine chez les poissons de mer, tandis que chez les poissons d'eau douce, c'est le taurocholate de soude qui constitue la majeure partie de la bile.

Les tortues d'eau douce et d'eau salée semblent offrir la même particularité d'après Wetheril.

La bile de serpent fut étudiée par Schlieper chez le *boa anaconda*.

CHAPITRE III.

De la recherche et de l'analyse de la bile.

Il est souvent très utile de déceler la présence des acides ou des matières colorantes biliaires, soit dans la bile elle-même, soit dans les différents liquides qui pourraient en contenir, tel que l'urine par exemple. Nous croyons bon d'en décrire ici les réactions générales, avant d'indiquer les procédés employés pour l'analyse quantitative des principes biliaires les plus importants.

RECHERCHE DES ACIDES BILIAIRES.

Réaction de Pettenkofer. — Au liquide à examiner, on ajoute quelques gouttes d'une solution de sucre de canne au 1/5, et suffisamment étendue pour ne pas noircir la liqueur, puis, peu à peu, de l'acide sulfurique concentré, les 2/3 du volume environ, en opérant avec précaution de façon à ne pas élever la température. Il se produit dans ce cas une magnifique coloration rouge pourpre.

L'albumine, l'acide oléique, l'essence de térébenthine, donnent la même réaction, d'après L. Beale, même en l'absence de tout acide biliaire.

On a cherché à étudier le pigment ainsi développé. Schenk a observé sa solution alcoolique au spectroscope, et a constaté la production de deux bandes d'absorption : l'une entre D et E, l'autre à gauche de F.

La réaction de Pettenkofer a été également décrite par Platner qui caractérisait ainsi l'acide bilique, qu'il supposait exister dans la bile.

Neukomm la modifia légèrement; il évapore quelques gouttes du liquide biliaire dans une capsule; il ajoute ensuite une goutte d'acide sulfurique dilué et une goutte d'une solution de sucre. La coloration apparaît au bout de quelques minutes.

Cette réaction est sensible au millième.

F. Hoppe emploie un procédé très long et peu pratique, s'appliquant surtout aux urines bilieuses. Il évapore à siccité le liquide à examiner, préalablement précipité par un lait de chaux et filtré; il traite ensuite le résidu par l'acide chlorhydrique bouillant, et ajoute ensuite un excès d'eau distillée. Il se précipite une masse résineuse qu'il dissout dans l'alcool absolu, qu'il évapore à siccité, après l'avoir décoloré au charbon animal. Le résidu est alors dissous dans la soude caustique, sur laquelle on essaie finalement la réaction de Pettenkofer.

Strassburg additionne le liquide biliaire d'une petite quantité de sucre de canne, puis il y plonge un papier à filtrer qu'il fait sécher aussitôt; si l'on humecte ce papier avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, on aperçoit au bout d'une demi-minute la coloration rouge pourpre de Pettenkofer.

Ce procédé est assez infidèle. Dreschel et Jaccoud conseillent l'emploi de l'acide phosphorique au lieu de l'acide sulfurique.

Bógomoloff traite d'abord par l'alcool, puis évapore au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. Il étend ensuite le liquide concentré en couches très-minces sur les bords de la capsule. Au moyen d'une baguette de verre, il y fait tomber quelques gouttes d'acide sulfurique en un point quel-

cônque, et dépose ensuite un ou deux grammes d'alcool. Il obtient alors des cercles concentriques produisant les couleurs de l'arc-en-ciel : les anneaux sont rouges à l'intérieur, violets à l'extérieur.

Draggendorf caractérise les acides biliaires par le réactif de Fröhde, récemment préparé (0 gr. 05 molybdate de soude par 1cc. d'acide sulfurique concentré), et obtient une coloration bleue magnifique passant, 3 ou 4 heures après, au bleu verdâtre vers son centre, tandis que les bords restent bleus.

Cette réaction réussit avec l'acide glycocholique, l'acide taurocholique et l'acide hyoglycocholique.

Hoppe-Seyler indique le procédé suivant pour rechercher les acides biliaires dans l'urine : on ajoute de l'acétate triplombique et de l'ammoniaque ; il se produit un précipité que l'on lave à l'eau. On le traite par l'alcool bouillant, on filtre, et on ajoute du carbonate de soude. On évapore ensuite la liqueur et on reprend par l'alcool absolu qui dissout le glycocholate et le taurocholate de soude. Cette solution est ensuite concentrée et traitée par un excès d'éther dans une fiole bouchée ; il se précipite une masse poisseuse dont on dissout une petite quantité dans l'eau, et l'on essaie enfin la réaction de Pettenkofer.

RECHERCHE DES MATIÈRES COLORANTES BILIAIRES.

Réaction de Gmelin. — Si dans un verre à expérience on verse de l'acide nitrique nitreux, puis, avec précaution, et le long des parois, une légère couche du liquide à examiner, on observe une série de zones diversement colorées au point de contact de deux liquides. Ces colorations se succèdent dans l'ordre suivant : vert, bleu, violet, rouge et jaune (pris-

me biliaire de Gubler). L'expérience n'est concluante que si l'on aperçoit le vert et le violet.

Dans cette réaction, il ne faut pas employer un grand excès d'acide nitrique fumant ; car le prisme biliaire se développerait trop rapidement, et, dans le cas de l'urine, serait d'ailleurs masqué par le dégagement des gaz dus à la décomposition de l'urée.

La présence de l'albumine gêne la réaction ; il faut, dans ce cas, la coaguler par la chaleur ou extraire les pigments pour les essayer ensuite par l'acide nitrique. L'hémoglobine doit être également éliminée, si elle existe. On traite alors par l'acétate de plomb, et après filtration, on décompose le précipité par le carbonate de soude; on filtre et on essaie la réaction. Lorsque le liquide renferme peu de matières colorantes, il vaut mieux traiter par l'acide chlorhydrique, puis par le chloroforme qui les dissout. On décante et on essaie par l'acide nitrique.

La réaction de Gmelin modifie le spectre des pigments biliaires, d'après Jaffé: le bleu, examiné en solution, donne une large bande d'absorption entre C et D. Si on étend cette solution, la bande se dédouble en deux autres, α et β, que sépare une raie brillante dans le voisinage de D. Une troisième bande obscure γ apparaît encore entre b et F.

Si l'on continue l'action de l'acide nitrique, α et β disparaissent, et γ devient de plus en plus visible. Enfin cette dernière disparaît à son tour, lorsque la solution est devenue rouge.

Jaccoud préfère l'emploi de l'acide nitrique monohydraté.

Kühne se sert de l'acide étendu.

Cappezuoli traite le liquide biliaire par un sulfate ; il ajoute ensuite du chlorure de baryum et précipite ainsi les matières colorantes entraînées. Le sulfate de baryte est repris par le

chloroforme qui dissout les pigments biliaires. On essaie alors la réaction de Gmelin.

Fleisch caractérise les pigments biliaires dans l'urine, en ajoutant d'abord une solution concentrée de nitrate de soude, puis de l'acide sulfurique, la réaction a lieu au bout d'une demi-heure.

Méhu ajoute quelques gouttes d'acide nitrique, de façon à obtenir une coloration verte, puis, sur ce mélange, il fait couler 2 gr. d'acide sulfurique concentré le long des parois du vase qui le contient, et obtient les différentes colorations de Gmelin.

Masset acidule par l'acide sulfurique et ajoute un cristal de nitrite de soude. Il se produit des stries d'un vert d'herbes magnifique persistant plusieurs jours. (*J. de Médecine de Bruxelles* 1879.)

Vitali remplace le cristal de nitrite de soude par une solution de ce sel.

Rosenbach emploie un filtre en papier humide qui se colore en jaune brun, en condensant les pigments biliaires. Sur ce filtre, il fait ensuite couler quelques gouttes d'acide nitrique fumant et obtient des bandes colorées en jaune, prenant ensuite des rebords violets, et enfin les contours se colorent en bleu foncé, puis en vert émeraude (*Med. Contralblatt* 1877).

Heller traite le liquide à examiner, préalablement acidulé, par quelques gouttes d'une solution d'albumine. Il obtient un coagulum bleu verdâtre dont les mailles emprisonnent les matières colorantes.

Dans le cas de l'urine, l'albumine peut prendre une teinte rosée, même en l'absence de tout pigment biliaire. Cette coloration est due à une matière colorante de l'urine.

Horsall constate la présence des pigments biliaires, d'après

la coloration jaunâtre des dépôts formés par les phosphates de l'urine, après quelques jours de repos.

Neubauer précipite l'urine par l'acétate de plomb ; le précipité, lavé et desséché, est repris par l'alcool additionné d'acide sulfurique. On obtient alors une teinte verte magnifique, s'il y a des pigments biliaires.

Huppert traite l'urine par un lait de chaux, et après filtration, ajoute un précipité de l'alcool, puis de l'acide sulfurique. Le mélange est ensuite chauffé. Il se sépare un précipité ; on filtre ; et s'il y a des matières colorantes biliaires, le liquide se colore en vert émeraude, devenant vert foncé à l'ébullition, puis bleu intense.

Maréchal conseille l'emploi de la teinture d'iode ou de l'iodure de potassium ioduré. Quelques gouttes de ce réactif ajoutées au liquide biliaire, donnent une coloration vert émeraude persistant pendant une demi-heure, pour devenir ensuite rose et enfin jaune.

Cette réaction, d'après W.-G. Smith (*Chem. central* 1878), serait préférable à celle de l'acide nitrique ; car elle exclut la possibilité de confondre les pigments biliaires avec l'indican. D'après le même auteur, le peroxyde d'hydrogène, le chlorure ferrique et la solution de peroxyde de plomb dans l'acide acétique ou phosphorique, donnent la même coloration verte par la teinture d'iode.

Constantin Paul (*Journ. de pharmacie et de chimie*, t. XXII) recommande le violet de Paris dissous au $^1/_{500}$. D'après cet auteur, la couleur de ce réactif virerait au rouge avec les urines ictériques, et resterait bleu violacé avec les urines normales.

Ce procédé a été critiqué par Demelle, Longuet, Rosenbach et Gubler. Huppert prétend que toute urine fortement colorée devient rouge par le violet de méthylaniline.

Ultzmann (*Zeitch. f. anal. chim.* 1878) ajoute 3 à 4 cc. de

lessive de potasse (1 partie de potasse et 3 parties d'eau), puis de l'acide chlorhydrique jusqu'à sursaturation. Il obtient ainsi une coloration vert émeraude, s'il y a des pigments biliaires.

Schwanda préfère essayer la réaction de l'acide nitrique, après avoir extrait les matières colorantes par le chloroforme.

Enfin Prunier, Cunisset et quelques autres auteurs, ont indiqué de nouveaux procédés pour caractériser les matières colorantes de la bile. Tous ces procédés sont très longs et peu fidèles. Nous nous dispenserons de les décrire.

ANALYSE DE LA BILE.

Procédé Frerichs.— *Eau et matières solides.* — On évapore au bain-marie, puis à 110-120°, une certaine quantité de bile jusqu'à ce que le poids du résidu reste invariable. Ce poids représente les matières solides. La quantité d'eau s'obtient par différence.

Corps gras. — On traite le résidu sec par l'éther, l'on évapore à siccité et l'on pèse. On obtient ainsi le poids des corps gras, de la cholestérine et des autres produits que l'éther a pu dissoudre. On reprend alors par l'alcool absolu qui ne dissout que les graisses ; il suffit alors d'évaporer et de peser. La différence des poids représente la cholestérine et les autres principes solubles dans l'éther.

Mucus.—Le dernier résidu débarrassé des corps gras, est repris par l'alcool absolu ; on filtre, on dessèche le produit insoluble et l'on pèse ; on a ainsi le poids du mucus avec un peu de matières colorantes.

Sels fixes.—On dessèche complètement une certaine quantité de bile ; on incinère ensuite le résidu et l'on pèse.

Acides biliaires.—La solution alcoolique obtenue précédemment dans le dosage du mucus est évaporée à siccité, et le résidu desséché à 120°; son poids représente le glycocholate et taurocholate alcalin, plus les matières colorantes.

On peut se proposer de doser séparément les acides biliaires. Hoppe-Seyler recommande le procédé suivant:

On évapore à siccité la solution alcoolique des sels biliaires; le résidu est ensuite chauffé dans un tube fermé, avec de la potasse caustique; on obtient, comme produit de dédoublement, du glycocolle, de la taurine et l'*acide cholalique* ou *cholique*. Ce dernier est ensuite précipité par l'acide chlorhydrique, après avoir été préalablement additionné d'une certaine quantité d'éther. Ce traitement a pour but de rendre l'acide cholique insoluble dans l'eau. Il suffit alors, après l'avoir lavé, de le dissoudre dans l'alcool, d'évaporer et de peser.

On évapore ensuite à siccité la solution chlorhydrique, et l'on fond le résidu avec du carbonate de potasse. La masse, reprise par l'eau, est additionnée de chlorure de baryum légèrement acide. Il se forme du sulfate de baryte insoluble, dans lequel il suffit de doser la quantité de soufre, en déduire le poids de l'acide taurocholique, et par suite celui de l'acide cholique qui proviendrait de son dédoublement. La différence des deux poids d'acide cholique obtenu représente la quantité de ce même acide, correspondant à l'acide glycocholique. Il reste alors à en déduire le poids de ce dernier.

On peut arriver au même résultat par le procédé du polarimètre.

La rotation du taurocholate de soude en solution alcoolique étant de 23°5, et celle du glycocholate de 27°6, si a désigne

la rotation observée pour la lumière jaune dans un tube de $0^m,1$ de longueur, et m la quantité d'acide taurocholique calculée, on aura l'équation suivante :

$$n = \frac{100 \times a}{m \times 25°3} \quad \frac{}{27°6}$$

connaissant le poids de l'acide taurocholique, on en déduira facilement celui de l'acide glycocholique.

Procédé Hüffner. — On traite la bile par un volume d'alcool à 83°, afin d'éliminer la mucine, l'albumine, s'il y en a, et quelques sels ; on filtre, on évapore l'alcool et l'on reprend le résidu par l'éther et l'acide chlorhydrique ; l'acide glycocholique se sépare de la couche éthérée qui contient les graisses, les pigments et la cholestérine ; les eaux-mères qui imprègnent les cristaux d'acide glycocholique en sont ensuite séparées, en épuisant ceux-ci à la trompe avec de l'eau glacée.

On neutralise par la soude caustique les liqueurs de lavage, on les évapore sur du noir au bain-marie, et on reprend le résidu par l'alcool que l'on distille ensuite. On étend d'eau et l'on ajoute du sous-acétate de plomb qui précipite l'acide taurocholique.

On transforme le taurocholate de plomb en taurocholate alcalin, que l'on précipite de sa solution alcoolique par l'éther ; après filtration, on traite le taurocholate de plomb par l'hydrogène sulfuré, et l'on concentre par évaporation. Enfin, on ajoute de l'éther et du chlorure de platine ; il se forme un dépôt pulvérulent de chloroplatinate de névrine.

DOSAGE DES SELS INORGANIQUES DE LA BILE. — PROCÉDÉ HOPPE-SEYLER.

Pour rechercher et doser les sels inorganiques dans la bile, Hoppe-Seyler recommande de ne pas l'incinérer direc-

tement et donne le mode opératoire suivant : on évapore la bile à siccité et le résidu sec est ensuite traité par l'alcool. On filtre et on reprend par l'éther la partie insoluble. On évapore séparément à siccité la solution alcoolique et la solution éthérée, et on incinère les résidus. On dessèche également le produit insoluble à la fois dans l'éther et l'alcool, et on le soumet à l'incinération. Les cendres ainsi obtenues sont alors analysées par les procédés ordinaires.

Le traitement par l'éther a pour but d'éliminer la lécithine dont l'acide phosphorique pourrait, pendant l'incinération, se combiner aux bases minérales. Quant à l'alcool, il s'empare du taurocholate de soude, lequel se serait transformé en sulfate pendant l'opération. Le poids des sulfates trouvés dans la bile serait donc trop fort.

CHAPITRE IV.

Des acides biliaires.

La bile de l'homme et celle des animaux renferment les acides suivants :

Chez l'homme et la plupart des animaux, l'acide *glycocholique* et l'acide *taurocholique*.

Chez le porc, l'acide *hyoglycocholique* et l'acide *hyotaurocholique*.

Chez l'oie, l'acide *chénotaurocholique*.

Chez les batraciens, l'acide *batracholique*.

Citons aussi l'acide *guanocholique* découvert par Hoppe-Seyler, l'acide *lithofellique* de certains bézoards orientaux, et enfin un acide biliaire fort mal étudié que l'on a trouvé dans la fiente des pigeons.

Tous ces acides jouissent de propriétés générales et offrent les réactions caractéristiques dont nous avons déjà parlé. Sous l'influence de certains agents, ils se dédoublent en d'autres corps de constitution plus simple.

D'après De l'Arbre, ils se combinent à certains alcaloïdes pour donner des sels parfaitement définis.

L'acide glycocholique et surtout l'acide taurocholique seraient des antiseptiques puissants, d'après Maly et Emich (1882). A certaines doses, déterminées par ces deux auteurs, ils empêchent la putréfaction de la chair et du pancréas. Des expériences très intéressantes furent également entreprises, au point de vue de l'action de ces acides, sur les fermentations alcooliques et lactiques, sur la saccharification de la fécule

par la tyrosine et la ptyaline, et enfin sur la décomposition de l'amygdaline.

Acide glycocholique $C^{26}H^{43}NO^{6}$.

Cet acide a été découvert par Gmelin.

Il se trouve en très petite quantité dans la bile humaine. On le retire généralement de la bile de bœuf.

Préparation.— 1° Strecker l'obtient en faisant digérer avec l'alcool absolu, de la bile fraîche préalablement évaporée, broyée avec du noir animal et desséchée à 100°. Après filtration, il ajoute de l'éther qui précipite une matière résineuse qu'il reprend par l'eau ; il traite ensuite par l'acétate de plomb pour précipiter l'acide glycocholique à l'état de sel plombique. Ce dernier est lavé à l'alcool, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré. La liqueur filtrée et évaporée fournit des cristaux incolores d'acide glycocholique.

2° Gorup-Besanez évapore la bile au bain-marie et reprend le résidu sec par l'alcool à 90°, qu'il distille ensuite. Il traite alors par un lait de chaux et précipite les matières colorantes. Il filtre et ajoute de l'acide sulfurique jusqu'à trouble persistant. Il se forme, au bout de quelques heures, un magma cristallin qu'il suffit de laver à l'eau et de purifier, en reprenant les cristaux par l'alcool et les reprécipitant par l'éther.

3° Un troisième procédé consiste à préparer d'abord, comme nous l'avons déjà dit, de la bile cristallisée de Platner. Les cristaux, une fois obtenus, sont ensuite dissous dans l'alcool et additionnés d'éther, puis d'acide chlorhydrique, ajouté peu à peu jusqu'à trouble persistant. L'acide glycocholique cristallise, dans ces conditions, au bout de quelques jours. Il suffit alors de le reprendre par l'alcool et le reprécipiter par l'éther.

Propriétés. — L'acide glycocholique cristallise en aiguilles soyeuses, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante et l'alcool ; l'éther le dissout très peu. Sa saveur est sucrée et un peu amère. Sa réaction est acide. Il décompose les carbonates avec effervescence. Sa solution alcoolique est dextrogyre; le pouvoir rotatoire spécifique est + 27°,2 (Wurtz).

Les acides étendus ou les alcalis le dédoublent en acide *cholique* ou *cholalique* et glycocolle.

$$\underset{\text{acide glycocholique}}{C^{26}H^{43}NO^6} + H^2O = \underset{\text{acide cholique}}{C^{24}H^{40}O^5} + \underset{\text{glycocolle}}{C^2H^5NO^2}$$

L'acide sulfurique concentré le dissout, et le transforme en acide *cholonique*.

L'acide chlorhydrique bouillant transforme, à la longue, l'acide glycocholique en dyslysine.

Avec les alcalis, il peut former des glycocholates solubles dans l'eau.

On connaît également quelques glycocholates métalliques: ceux-ci sont insolubles.

L'acide glycocholique et les glycocholates offrent tous la réaction de Pettenkofer.

Acide cholоglycocholique $C^{26}H^{42}O^2$.

Cet acide a été obtenu en traitant l'acide glycocholique en solution nitrique, par l'acide nitreux; on sursature ensuite par la baryte, dont on précipite l'excès par l'acide carbonique. On évapore après filtration, et on décompose le sel de baryte par l'acide chlorhydrique.

$$\underset{\text{acide glycocholique}}{2C^{26}H^{43}NO^6} + N^2O^3 = \underset{\text{acide cholоglycocholique}}{2C^{26}H^{42}O^7} + N^4 + H^2O$$

Cet acide n'a jamais pu être obtenu à l'état cristallisé. Il forme également des chologlycocholates alcalins, alcalino-terreux et métalliques.

Acide taurocholique $C^{26}H^{45}NO^7S$.

Cet acide existe surtout dans la bile du chien. Chez le bœuf et un grand nombre d'animaux, on le trouve aussi mélangé avec un peu d'acide glycocholique.

Préparation.—1° Hoppe-Seyler le retire de la bile du chien, qu'il traite d'abord par l'alcool. La liqueur trouble est ensuite décolorée par le charbon animal, puis filtrée. Après un lavage répété à l'alcool, on évapore à siccité, et le résidu est repris de nouveau par l'alcool absolu, que l'on filtre pour le traiter ensuite par l'éther. On obtient un magma amorphe, devenant cristallin quelque temps après. Ces cristaux sont repris par l'eau, que l'on additionne ensuite d'acétate de plomb ammoniacal. Il se précipite du taurocholate de plomb. On le décompose par l'hydrogène sulfuré, après l'avoir dissous dans l'alcool, on filtre et l'on concentre.

2° On peut aussi préparer cet acide au moyen de la bile de bœuf:

On prépare d'abord la bile cristallisée de Platner que l'on dissout dans l'eau, et que l'on traite ensuite par l'acétate de plomb, afin de précipiter l'acide glycocholique.

On filtre, et au moyen de l'acétate basique de plomb, on précipite l'acide taurocholique. Il suffit alors de décomposer le taurocholate de plomb par l'hydrogène sulfuré, et de concentrer après filtration.

Propriétés.—L'acide taurocholique se présente en aiguilles soyeuses et brillantes, solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Il est déliquescent et sa réaction

est acide. Il dévie à droite le plan de polarisation ; son pouvoir rotatoire spécifique est + 25°

Les acides étendus et les alcalis le dédoublent en acide cholalique et en taurine:

$$\underset{\text{acide taurocholique}}{C^{26}H^{45}NO^7S} + H^2O = \underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^5} + \underset{\text{taurine}}{C^2H^7NO^3S}$$

L'action prolongée des acides transforme l'acide cholalique en acide choloïdique.

L'acide taurocholique donne des taurocholates parfaitement définis.

Les taurocholates alcalins sont solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le taurocholate de baryte est également soluble, les taurocholates métalliques sont insolubles. L'acide taurocholique ainsi que les taurocholates ont une saveur sucrée, avec un arrière-goût amer. Ils offrent tous la réaction de Pettenkofer.

PRODUITS DE DÉDOUBLEMENT DES ACIDES PRÉCÉDENTS.

Acide cholique ou cholalique $C^{24}H^{40}O^5$

Cet acide se trouve dans les produits de la décomposition de la bile. C'est un produit de dédoublement des acides biliaires.

Préparation. — On sature à chaud de la bile de bœuf par l'eau de baryte, et on la soumet à l'ébullition pendant 12 ou 24 heures. On filtre et on sursature par l'acide chlorhydrique. Il se produit un précipité que l'on lave à l'eau et que l'on dissout ensuite dans la potasse caustique. On traite ensuite par l'éther et on reprécipite l'acide cholique par l'acide chlorhydrique. Ce précipité devient cristallin au bout de quel-

que temps. On reprend les cristaux par l'alcool qui les dissout, puis par l'eau qui les reprécipite de nouveau à un état de pureté suffisant.

Propriétés. — L'acide cholalique se présente sous trois aspects différents : séparé d'une solution éthérée, il cristallise en prismes quadrangulaires contenant une molécule d'eau de cristallisation. Les solutions alcooliques l'abandonnent sous forme d'octaèdres tétragonaux avec 2 1/2 molécules d'eau de cristallisation. Enfin on l'a obtenu aussi en masses amorphes de consistance molle et cireuse.

Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther.

Il dévie à droite le plan de polarisation.

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide

$$\text{à 2 1/2 } H^2O \text{ est} \ldots\ldots \alpha^D = + 50°$$

Celui de l'acide anhydre est de $\alpha^D = + 35°$.

Le pouvoir rotatoire spécifique de la solution alcoolique du sel de soude est de $\alpha^D = 31°4$.

Il offre la réaction de Pettenkofer.

L'action de la chaleur le transforme en acide choloïdique $C^{24}H^{38}O^4$. Au-dessus de 200°, on obtient la dyslysine.

Destrem a obtenu un carbure d'hydrogène $C^{24}H^{32}$, en distillant l'acide cholalique vers 200° en présence de la poudre de zinc.

Baumstark, en le distillant, a obtenu des produits mal définis.

Fondu avec la potasse caustique, il peut se transformer, d'après Lehmann, en acide palmitique, acétique et propionique.

L'acide nitrique l'oxyde facilement et le transforme en acide cholestérique.

Le trichlorure de phosphore l'attaque énergiquement.

Le dichromate de potasse l'oxyde et donne l'acide *cholestérique*, ayant pour formule $C^{12}H^{16}O^{7}$, d'après Tappeiner, et l'acide *pyrocholestérique* $C^{11}H^{16}O^{5}$ obtenu à une température plus élevée. En même temps prennent naissance l'acide palmitique, stéarique et un nouvel acide, l'acide *cholanique* $C^{20}H^{28}O^{6}$, peu soluble dans l'eau, pouvant fournir deux séries de sels et des éthers cholaniques.

L'acide cholalique se combine aisément aux bases et donnent des cholalates facilement cristallisables.

Les cholalates alcalins et alcalino-terreux dévient à droite le plan de polarisation; le pouvoir rotatoire spécifique est de + 31°4.

L'ammoniaque, à 120°, donne des cholalates d'ammoniaque. A 130° et en solution alcoolique, elle donne la *cholamide* $C^{24}H^{39}(NH^{2})O^{4}$.

Enfin on a obtenu des cholalates d'éthyle et de méthyle par l'action de l'acide chlorhydrique sur une solution alcoolique d'acide cholalique. Ces éthers seraient cristallisables, d'après Hoppe-Seyler.

Acide choloïdique $C^{24}H^{38}O^{4}$.

Cet acide a été rencontré dans la bile putréfiée. Il prend aussi naissance lorsqu'on soumet l'acide cholique à l'action des acides, vers 200°.

Il se présente en masse résineuse insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'éther.

L'acide nitrique le transforme en acide oxalique, cholestérique et acides volatils.

Cet acide paraît être, d'après Hoppe-Seyler, un mélange d'acide cholalique, de dyslysine et d'acide cholonique.

Dyslysine $C^{24}H^{36}O^3$.

La dyslysine s'obtient en traitant l'acide cholalique par l'acide chlorhydrique, à l'ébullition, vers 190 à 200°

Elle se forme d'après la réaction suivante :

$$\underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^5} = \underset{\text{dyslysine.}}{C^{24}H^{36}O^3} + 2H^2O$$

C'est un corps résineux soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Glycodyslysine ou acide glycocholalique $C^{26}H^{39}NO^4$.

Ce corps a été obtenu par l'action de l'acide cholalique et du glycocolle dans des tubes scellés, vers 190 à 200°, pendant 12 ou 24 heures. En ajoutant au liquide de la soude étendue d'eau, il se précipite une poudre amorphe insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool.

$$C^{24}H^{36}O^3 + C^2H^3(NH^2)O^2 = C^{26}H^{39}NO^4 + H^2O$$

Au contact de l'acide chlorhydrique bouillant, la glycodyslysine régénère la dyslysine et le glycocolle.

A 200°, elle perd de l'eau, et se transforme en un corps qui semble être l'acide glycocholique

La glycodyslysine serait donc l'*imide glycocholique* (Würtz).

Glycocolle $C^2H^5NO^2 = \begin{matrix} CH^2\ NH^2 \\ | \\ CO\ OH \end{matrix}$

syn : sucre de gélatine, glycine, acide amido-acétique, découvert par Braconnot.

Le glycocolle est un produit du déboublement de l'acide glycocholique et de l'acide hippurique.

On peut le préparer synthétiquement par l'action de l'ammoniaque sur l'acide monobromacétique :

$$\begin{matrix} CO\ OH \\ | \\ C\!-\!H^2 \\ \quad\ \backslash Br \end{matrix} + N^2 \left| \begin{matrix} H^2 \\ H^2 \\ H^2 \end{matrix} \right. = \begin{matrix} H^2 \quad CO.OH \\ | \\ C\!-\!H^2 \\ \quad\ \backslash NH^2 \end{matrix} + NH^4Br$$

Acide monobromacétique — Ammoniaque — Glycocolle

On l'obtient également en traitant la gélatine par l'acide sulfurique étendu, et on soumet à l'ébullition pendant quelques heures. On neutralise ensuite par le carbonate de baryte, on filtre et on évapore jusqu'à cristallisation.

Propriétés.— Le glycocolle se présente en cristaux volumineux solubles dans l'eau et l'alcool étendu, insolubles dans l'éther. Sa saveur est sucrée; il fond à 178°. Il forme des combinaisons définies avec les sels, les bases et les acides. Sa constitution chimique indique clairement ce triple rôle.

L'acide nitreux le convertit en acide glycolique. Le perchlorure de fer le colore en rouge intense, même à l'ébullition (Engel). L'acide phénique et l'hypochlorite de soude ajoutés simultanément, produisent une magnifique coloration bleue (Engel).

Taurine $C^2H^7NSO^3 = C^2H^4\begin{cases} NH^2 \\ SO^3H \end{cases}$

découverte par Gmelin.

La taurine est un produit de dédoublement de l'acide taurocholique. On la trouve aussi dans divers organes de la raie, dans les reins et le tissu pulmonaire de plusieurs mammifères, etc.

On le produit, par synthèse, en traitant l'acide chloréthylsulfureux par l'ammoniaque.

$$\underset{\text{acide chloréthylsulfureux}}{CH^2Cl \\ CH^2OSOOH} + NH^3 = HCl + \underset{\text{taurine}}{CH^2NH^2 \\ CH^2OSOOH}$$

On l'obtient également par l'action de la chaleur sur l'iséthionate d'ammoniaque.

Préparation. — La bile de bœuf, traitée par l'acide chlorhydrique étendu, est soumise à l'ébullition pendant quelques

heures. On filtre et on évapore à siccité. On ajoute ensuite de l'alcool absolu, et le résidu est dissous dans l'eau que l'on évapore jusqu'à cristallisation du chlorure de sodium. On filtre et on additionne la liqueur filtrée de 4 à 5 fois son volume d'alcool bouillant, et on fait cristalliser.

Propriétés. — La taurine se présente en prismes clinorhombiques incolores. Elle est peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau bouillante insoluble dans l'alcool et l'éther. Elle est neutre au tournesol.

La chaleur la décompose : il se dégage de l'acide sulfureux.

M. Engel a obtenu la *taurine mercurique* par l'action de l'oxyde de mercure précipité, sur la taurine en dissolution.

M. Lang a pu également préparer la *taurine argentique, plombique, cadmique et calcique.*

ACIDES DE LA BILE DE PORC.

Acide hyoglycocholique $C^{27}H^{43}NO^5$

Préparation. — On le prépare en traitant par le sulfate de soude, la bile de porc, préalablement décolorée au charbon animal. L'acide hyoglycocholique se précipite à l'état de sel alcalin. On lave celui-ci avec une solution saturée de sulfate de soude et on le décompose par l'acide chlorhydrique après l'avoir dissous dans l'eau. L'acide hyoglycocholique se sépare à l'état impur. Il suffit, pour le purifier, de le reprendre par l'alcool et de le reprécipiter par l'eau.

Propriétés.—Cet acide n'a jamais été obtenu cristallisé. Il se présente généralement en masse amorphe et résineuse, insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau bouillante et

l'alcool, peu soluble dans l'éther. Les acides et les alcalis le dédoublent en glycocolle et en un acide particulier, l'acide hyocholalique :

$$C^{27}H^{43}NO^5 + H^2O = C^{25}H^{40}O^4 + C^2H^5NO^2$$

Les hyoglycocholates alcalins sont solubles dans l'eau.

Acide hyotaurocholalique $C^{27}H^{45}NSO^6$

Il se trouve en petite quantité dans la bile de porc. Son étude est encore incomplète. Sous l'influence des agents d'hydratation, il se dédouble en taurine et en acide *hyocholalique.*

$$\underset{\text{Acide hyotaurocholalique}}{C^{27}H^{45}NSO^6} + H^2O = \underset{\text{Acide hyocholalique}}{C^{25}H^{40}O^4} + \underset{\text{Taurine}}{C^2H^7NSO^3}$$

Acide hyocholalique $C^{25}H^{40}O^4$

Cet acide cristallise difficilement en petits mamelons, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'éther.

L'acide chlorhydrique le transforme, à l'ébullition, en *hyodyslysine* $C^{25}H^{38}O^3$.

Il offre la réaction de Pettenkofer.

ACIDES DE LA BILE D'OIE.

Acide chénotaurocholique ou chénocholique $C^{29}H^{49}NSO^6$.

Cet acide a été étudié par Marsson.

Préparation. — Heintz et Wislicenus le préparent de la façon suivante :

On précipite d'abord les sels biliaires, en traitant la bile d'oie par l'alcool absolu, puis par l'éther. Le précipité, lavé au sulfate de soude et desséché, est redissous dans l'alcool,

d'où il est reprécipité par l'éther sous forme de magma cristallin, constitué par le chénotaurocholate de soude. On traite ce sel par le sous-acétate de plomb afin de le transformer en sel plombique. On décompose ce dernier par l'hydrogène sulfuré, après l'avoir délayé dans l'alcool. Les liqueurs filtrées et évaporées abandonnent l'acide chénotaurocholique.

Propriétés. — Cet acide constitue une matière jaune pulvérulente, très électrique, et irritant les voies respiratoires. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Les agents d'hydratation le dédoublent en acide *chénocholalique* et en taurine.

Otto a pu obtenir un nouvel acide, l'acide *parachénotaurocholique*, en abandonnant à elle-même une solution alcoolique ou éthérée d'acide chénotaurocholique.

Acide chénocholalique $C^{29}H^{44}O^{4}$.

Cet acide est un produit de dédoublement du précédent.

Il est amorphe, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther et dans l'alcool ; il offre la réaction de Pettenkofer.

Nous ne terminerons pas l'histoire des acides biliaires sans signaler l'acide *lithofellique* $C^{20}H^{36}O^{4}$, découvert par Göbel et étudié par Wöhler. Cet acide a été trouvé dans certains bézoards et diverses concrétions intestinales des ruminants.

Hoppe-Seyler en décrit un autre : l'acide *guanocholique* existant dans le guano du Pérou.

Nous ne parlerons pas des acides *fellinique*, *cholinique*, *bilifellinique* et *bilicholinique* de Berzelius. Nous passerons également sous silence l'*acide bilique* de Liébig, ainsi que les acides *ammonifellique*, *nitrocholique* et le *cholacrol* de Pelouze et Frémy, etc., etc.

Nous dirons seulement que Hoppe-Seyler, étudiant l'action de la lumière polarisée sur les acides biliaires, conclut que les acides fellique, cholique, fellanique, cholanique et choloïdique ne sont autre chose que de l'acide cholalique plus ou moins souillé de matières organiques, et notamment de dyslysine.

CHAPITRE V.

Des matières colorantes biliaires.

On en connaît cinq principales : la *bilirubine*, la *biliverdine*, la *bilifuscine*, la *biliprasine* et la *bilihumine*.

La bilirubine et la biliverdine semblent préexister dans la bile. La bilifuscine et la biliprasine ont été découvertes dans les calculs biliaires. La bilihumine est encore peu connue.

L'étude de toutes ces matières colorantes a surtout été faite par Maly et Stœdeler. Elles paraissent toutes dériver de la substante colorante du sang.

Bilirubine $C^{32}H^{36}N^4O^6$

La bilirubine, appelée aussi *cholépyrrhine*, *biliphéine*, *bilifulvine*, *choléfeine*, se trouve dans les calculs biliaires combinée à la chaux ; on la rencontre également dans la bile de l'homme et d'un grand nombre d'animaux.

Préparation. -- 1° On épuise complètement les calculs biliaires par l'éther, l'eau bouillante et l'acide chlorhydrique. On reprend le résidu par le chloroforme qui donne, par évaporation, de la bilirubine impure. Il suffit, pour la purifier, de l'épuiser de nouveau par l'alcool et l'éther, de la dissoudre ensuite dans le chloroforme d'où elle est reprécipitée finalement par l'alcool.

2° Pour obtenir la bilirubine passablement pure, Draggendorf propose de dessécher la bile au bain-marie, et de traiter le résidu par le sulfure de carbone. On évapore après avoir

filtré, et l'on épuise le nouveau résidu par l'alcool et l'éther. Il reste une substance cristalline rouge qui représente de la bilirubine assez pure.

Propriétés. — La bilirubine se présente sous forme de matière pulvérulente jaune orangé, constituée par de petits cristaux prismatiques rouges; elle est insoluble dans l'eau, l'éther et l'alcool, soluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine bouillante et l'essence de térébenthine.

La solution alcoolique de bilirubine dans le chloroforme ou l'ammoniaque absorbe les rayons bleus et violets, d'après Maly.

La bilirubine se dissout dans les alcalis et en est précipitée par l'acide chlorhydrique. Les solutions alcalines verdissent rapidement à l'air.

Les vapeurs de brome l'attaquent énergiquement et la colorent en violet tirant sur le brun. L'alcool dissout cette matière colorante et la colore en bleu magnifique. Le composé ainsi obtenu est la *bilirubine monobromée.*

Si l'on prolonge l'action des vapeurs de brome, on obtient une matière violette, à reflets dorés, qui est la *bibromobilirubine.*

Tudichum assigne à la bilirubine la formule $C^{9}H^{9}NO^{2}$.

Maly lui attribue la formule double $C^{32}H^{36}N^{4}O^{6}$. Ce chimiste a pu obtenir la *tribromobilirubine* $C^{32}H^{33}Br^{3}N^{4}O^{6}$, en faisant traverser, à travers une solution éthérée de bilirubine, un courant d'air chargé de vapeurs de brome.

Le chlore l'attaque également et donne la *bilirubine tétrachlorée.*

La bilirubine, en solution alcaline, s'oxyde facilement au contact de l'air et de l'humidité.

Les oxydants énergiques la transforment, au bout de quel-

que temps, en biliverdine, et finalement en *cholétéline* de Gmelin $C^{16}H^{18}N^2O^6$ (Maly).

Une solution ammoniacale de bilirubine, traitée par l'acide nitrique concentré, donne un précipité bleu appelé *cholocyanine*.

L'acide sulfurique dissout la bilirubine, et l'eau en précipite des flocons verts solubles dans l'alcool qu'ils colorent en violet.

L'acide nitrique nitreux donne, avec une solution de bilirubine, la réaction de Gmelin.

Au contact de l'amalgame de sodium, la bilirubine, en solution alcaline, se transforme en *hydrobilirubine* $C^{32}H^{40}N^4O^7$ (Maly). Ce corps semble être identique à l'urobiline que Jaffé a découverte dans les urines fébriles.

La réaction est la suivante :

$$\underset{\text{bilirubine}}{C^{32}H^{36}N^4O^6} + O + H^4 = \underset{\text{hydrobilirubine}}{C^{32}H^{40}N^4O^7}$$

On connaît des combinaisons de bilirubine avec les alcalis, les terres alcalines et les métaux.

Terminons enfin l'étude de ce corps, en signalant l'opinion de certains chimistes qui le supposent identique à l'*hématoïdine* que Virchow a constatée dans le sang extravasé. M. Frey fait cependant remarquer que les faces convexes des prismes de bilirubine sont fortement colorées ; ce qui n'a pas lieu avec l'hématoïdine. On admet aujourd'hui que la bilirubine dérive de l'hématine du sang, d'après la réaction suivante :

$$\underset{\text{hématine}}{C^{32}H^{34}FeN^4O^6} + H^2O = \underset{\text{bilirubine}}{C^{32}H^{36}N^4O^6} + Feo$$

D'après Gautier, la bilirubine aurait beaucoup d'analogie avec la chlorophylle, par ses propriétés physiques et chimiques.

Biliverdine $C^{32}H^{36}N^4O^8$

La biliverdine se trouve dans la bile d'un grand nombre d'animaux, dans les urines ictériques, et enfin sur les bords du placenta de la chienne. On ne l'a pas rencontrée dans les calculs biliaires.

Préparation. —Stœdeler prépare la biliverdine en exposant à l'air une solution alcaline de bilirubine, jusqu'à coloration verte manifeste. Il traite ensuite par l'acide chlorhydrique et obtient un précipité qu'il lave à l'eau et qu'il dissout ensuite dans l'alcool. Par évaporation de la solution alcoolique, on obtient la biliverdine.

Heintz fait passer un courant d'air à travers la solution alcaline de bilirubine.

Maly traite la solution alcaline de bilirubine par le peroxyde de plomb. Il ajoute ensuite de l'acide acétique qui précipite la biliverdine à l'état de sel plombique. Il décompose ensuite ce sel par l'acide sulfurique, et après avoir filtré, précipite la biliverdine dissoute par l'eau.

Le même auteur a pu également obtenir la biliverdine en chauffant, au bain-marie, dans des tubes scellés pleins d'air, une solution chloroformique de bilirubine, en présence de l'acide acétique.

Propriétés.— La biliverdine est une poudre verte soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme.

Elle se dissout dans les alcalis ; les acides et les sels métalliques la précipitent de ces dissolutions. Ses solutions alcalines offrent la réaction de Gmelin. Elles ne laissent passer que les rayons verts.

Les agents réducteurs la transforment en hydrobilirubine.

Si l'on traite par l'oxyde d'argent humide une solution faiblement ammoniacale de biliverdine, on obtient une matière pourpre appelée la *bilipurpine*. Si l'action se prolonge, on obtient la *biliflavine*, grains cristallins jaune brunâtre.

La biliverdine, en solution alcaline, se transforme, par son exposition à l'air, en *biliprasine*.

Maly donnait d'abord à la biliverdine la formule $C^{16}H^{18}N^2O^4$; il la doubla plus tard $C^{32}H^{36}N^4O^8$. Tudichum admettait la formule $C^8H^9NO^2$, et Stœdeler $C^{16}H^{20}N^2O^5$.

Jaffé a pu transformer la biliverdine en une substance violet foncé, par l'action de l'acide nitrique. Ce corps est entièrement différent du pigment biliaire bleu que Ritter a retiré de la bile de l'homme, du bœuf, du mouton, du chien et du chat, et qui, d'après Wurtz, dérive des pigments biliaires par leur oxydation à l'air, en présence des alcalis.

Audouard découvrit également un autre pigment bleu dans des matières vomies bleues, contenant de la bile. Ce corps donne au spectroscope une bande d'absorption entre C et D.

Bilifuscine $C^{16}H^{20}N^2O^4$.

Ce corps existe dans les calculs biliaires de l'homme.

Préparation. — On le prépare en même temps que la bilirubine avec laquelle il se trouve en solution dans le chloroforme. Celui-ci est ensuite distillé, et le résidu est traité par l'alcool qui s'empare de la bilifuscine. On l'évapore à siccité, et après avoir débarrassé le résidu des corps gras par des lavages à l'éther et au chloroforme, on le dissout dans l'alcool absolu qui abandonne la bilifuscine par l'évaporation

Propriétés. — La bilifuscine se présente en une masse noire pouvant donner une poudre brune, insoluble dans

l'eau, l'éther et le chloroforme, soluble dans l'alcool qu'elle colore en brun.

Les alcalis la dissolvent et se colorent en rouge brun. Les acides l'en reprécipitent.

L'acide nitrique nitreux, ajouté à une solution de bilifuscine, produit les colorations successives de Gmelin.

Biliprasine $C^{16}H^{22}N^2O^6$

On la rencontre dans les calculs biliaires, le placenta de la chienne et probablement dans les urines ictériques.

Préparation. — Les calculs biliaires sont préalablement épuisés par l'éther, l'eau, l'acide chlorhydrique et le chloroforme. On ajoute ensuite de l'alcool et on évapore à siccité. Le résidu est repris par l'éther et le chloroforme, puis par l'alcool qu'il suffit d'évaporer à siccité pour obtenir la biliprasine.

Propriétés. — La biliprasine constitue une matière noire et friable donnant une poudre brun foncé, insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, soluble dans l'alcool.

Elle se dissout aussi dans les alcalis. Les acides l'en reprécipitent.

La solution de biliprasine offre la réaction caractéristique de l'acide nitrique nitreux.

Bilihumine.

Ce corps a été peu étudié.

Stœdeler en a préparé une petite quantité en épuisant les calculs biliaires par l'eau, l'acide chlorhydrique, l'éther, le chloroforme, l'alcool et l'eau ammoniacale.

La bilihumine est le résultat de l'altération de toutes les

matières colorantes biliaires en solution alcaline, lorsqu'on les expose à l'air.

Nous en avons fini avec les matières colorantes biliaires. Il nous reste maintenant à étudier l'extrait de fiel de bœuf, le seul produit pharmaceutique retiré de la bile.

CHAPITRE VI.

Pharmacologie.

EXTRAIT DE FIEL DE BŒUF.

Préparation —Vésicules biliaires de bœuf très récentes Q. V.
Faites une ouverture aux vésicules, laissez tomber la bile qu'elles contiennent sur une étoffe de laine; recueillez le liquide qui passe, et faites-le évaporer à la chaleur du bain-marie, en consistance d'extrait ferme (Codex).

Caractères. — L'extrait de fiel de bœuf est verdâtre; sa saveur est très amère, et son odeur est peu agréable et aromatisée. Il se dissout dans l'eau froide qu'il colore en vert. La solution aqueuse est alcaline au tournesol. Les acides minéraux la précipitent.

Pour essayer cet extrait, Patrouillard conseille d'additionner sa solution dans l'eau de 2 à 3 gouttes de sirop de sucre, puis d'y verser goutte à goutte de l'acide sulfurique, en ayant soin d'agiter constamment et d'empêcher l'élévation de la température. Il se développe dans ce cas une coloration rose violacée intense.

Usages. — L'extrait de fiel de bœuf n'est presque plus employé aujourd'hui en pharmacie. D'après les assertions du professeur Wolf, il semblerait agir dans les affections dyspeptiques comme un puissant tonique et un alcalin, et

constituerait un excellent purgatif en produisant une excitation énergique sur le tube intestinal, dans les cas de constipation opiniâtre causée par une sécrétion biliaire défectueuse.

Les propriétés thérapeutiques de ce vieux médicament restent toutefois contestables. On a signalé, enfin, son emploi dans les couleurs et les encres indélébiles *(Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. II, p. 94).

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 26 février 1886.
Pour le Recteur en mission,
Le Doyen de la Faculté de Droit délégué,
VIGIÉ.

Vu :
Le Directeur de l'Ecole,
J.-E. DIACON.

PRÉPARATIONS.

Extrait de fiel de bœuf.

Glycocolle.

Taurine.

Éther sulfurique pur.

Hyposulfate de potassium.

Sulfarséniate de sodium.

Stannate de potassium.

Chlorure de baryum.

Acétate de plomb.